

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-220
	成分名 (一般名)	ボセンタン水和物
	販売名	トラクリア錠®62.5 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には1回 62.5mg を1日2回朝夕食後に4週間経口投与する。5週目からは、1回 125mg を1日2回朝夕食後に投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中     〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし     〕 (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 強皮症に伴う指尖潰瘍の臨床的評価には100例以上を必要とし、症状に季節関与があることから試験実施には数年を要し、国内単独での評価は困難です。海外	

	<p>での申請データ等から有効性を評価することは可能であると考えます。また、国内においては、強皮症に伴う肺高血圧症患者で指尖潰瘍を改善したとの報告があります。そこで、国内におけるこれら併発患者をレトロスペクティブに調査し、指尖潰瘍および肺高血圧症での有効性と安全性情報を収集することで評価できると考えています。試験を実施する場合において、海外申請データおよび国内におけるレトロスペクティブな調査データから、申請することを相談したいと考えております。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>強皮症の潰瘍は、指の切断に至ったり、半年以上の長期入院や年に2回以上の入院が必要になる症例もあり、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2つの無作為比較試験などの結果から、欧州のリウマチ学会では、ガイドラインにおいて最高の推奨度がつけられている。世界的にも標準的治療となっており、国内でも有用性が期待できる。本邦の症例の潰瘍が軽症であるとか、本邦にだけ他の有用な潰瘍治療法が存在する訳ではない。このため、欧州などと同様に、国内でも標準的な強皮症の皮膚潰瘍治療薬に位置づけられると考えられる。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	独国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	仏国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	加国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	豪国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																	
米国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
英国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
独国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
仏国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
加国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
豪国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
<p>欧米等6か国での標準的使用状況</p> <p>(欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名	効能・効果 (または効能・効果に関連のある)																											
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																	
米国	ガイドライン名																																
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある)																																

の標準的使用内容を記載する。)		記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		

		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

全身性強皮症及び指尖潰瘍（進行中の指尖潰瘍又は1年以内の指尖潰瘍の既往のいずれか）を有する成人患者 122 例（AC-052-401 [RAPIDS-1] 試験）及び 190 例（AC-052-331 [RAPIDS-2] 試験）を対象に、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験 2 試験が実施された。

AC-052-331 試験では、すべての患者が最近発現した指尖潰瘍を 1 つ以上有することとし、投与前の時点で両試験の 85% の患者が進行中の指尖潰瘍を有していた。両試験ともボセンタン 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与後、維持用量として 125 mg 1 日 2 回を投与した。二重盲検投与期間は AC-052-401 試験で 16 週間、AC-052-331 試験で 24 週間であった。両試験ともに、投与前からの指尖潰瘍の新規発現数を主要評価項目とした。投与期間中に新たに発現した指尖潰瘍は

ボセンタン投与群でプラセボより少なかった。AC-052-401 試験では、16 週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した指尖潰瘍の数は、ボセンタン投与群で平均 1.4、プラセボ投与群で平均 2.7 であった ( $p=0.0042$ )。AC-052-331 試験では、24 週間の二重盲検投与期間中に新たに発現した指尖潰瘍の数は、ボセンタン投与群で 1.9、プラセボ投与群で 2.7 であった ( $p=0.0351$ )。両試験とも、ボセンタン投与患者の方がプラセボ投与患者より試験期間中の指尖潰瘍の発現率が低く、新たな指尖潰瘍が発現するまでの期間が長かった。ボセンタン投与による指尖潰瘍新規発現数の減少効果は、複数の指尖潰瘍を有する患者の方が顕著であった。

いずれの試験においても、指尖潰瘍が治癒するまでの期間に対するボセンタンの効果は認められなかった。

#### < 要望用法・用量について >

指尖潰瘍に対する用法・用量は、既承認の肺動脈性肺高血圧症と同一である。

#### < 臨床的位置づけについて >

本邦の症例の潰瘍が軽症であるとか、本邦にだけ他の有用な潰瘍治療法が存在する訳ではない。このため、欧州などと同様に、国内でも標準的な強皮症の皮膚潰瘍治療薬に位置づけられるべきと考えられる。

### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内における肺動脈性肺高血圧症と指尖潰瘍を併発する患者について、ボセンタン使用でのレトロスペクティブ調査を行い、潰瘍での有効性と安全性情報を収集する。

### 5. 備考

< その他 >

1)

### 6. 参考文献一覧

1)